

FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 19:33:10 ON 10 DEC 2001  
E TOCOPHEROL PHOSPHATE/CN

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 19:34:08 ON 10 DEC 2001

L1 105 S TOCOPHEROL PHOSPHATE  
L2 78 S TOCOPHERYL PHOSPHATE  
L3 178 S L1 OR L2  
L4 4 S L3 AND EMULS?  
L5 11 S L3 AND SURF?  
L6 9 S L3 AND COMPLEX  
L7 6 S L3 AND GEL  
L8 29 S L4 OR L5 OR L6 OR L7  
L9 1049935 S AMINE OR AMINO ACID OR SILICONE OR BETAINE OR ARGININE OR LYS

=> s l3 and l9

L10. 9 L3 AND L9

=> d bib abs 1-9

L10 ANSWER 1 OF 9 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 2001:663662 CAPLUS

DN 135:226884

TI Tocopherol derivatives, intermediates thereof, and method for their preparation and use

IN Nakamoto, Kenichiro; Kitano, Shigeru; Tsuchida, Mamoru; Hashizume, Satoshi

PA NOF Corporation, Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 13 pp.

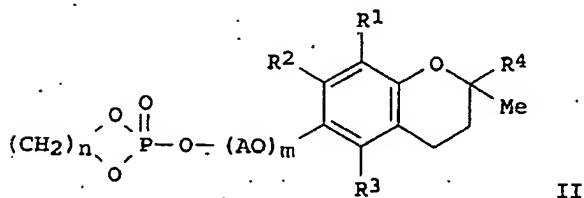
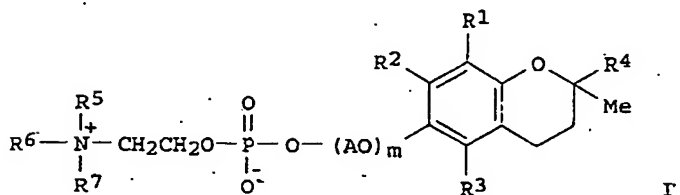
CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN. CNT 1

|    | PATENT NO.                             | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|----|--|------|----------|-----------------|----------|
| PI | JP 2001247585                          | A2   | 20010911 | JP 2000-58632   | 20000303 |
| OS | CASREACT 135:226884; MARPAT 135:226884 |      |          |                 |          |
| GI |  |      |          |                 |          |



AB The title compds. (I; R1, R2, R3 = H, Me; R4 = C16H33; C16H27; R5, R6, R7 = C1-4 alkyl; AO = C2-4 alkyleneoxy; when m.g.toreq.2, AO is same or different and a random or block adduct; m = 0-100; n = 2-4) are prepd. by reaction of a tocopherol alkylene phosphate deriv. (II; R1-R4, AO, m, n = same as above) with tertiary amine of formula R5R6R7N (R5 - R6 = same as above). These compds. are superior in stability and hydrophilicity and possess antioxidant, melanin formation-inhibitory, antiseborrhea, surfactant, and moisture retaining activities and skin-protective effect against UV light. They provide cosmetics having skin whitening, moisturizing, antioxidant, and UV-protective activities.

Thus, a soln. of 20.05 g dl-tocopherol and 4.71 g diisopropylamine in 50 mL THF was added dropwise to a cold (4.degree.) soln. of 6.63 g 2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane in 150 mL at <10.degree. over a period of 2 h with stirring and the resulting mixt. was warmed to 20.degree. and stirred for 24 h to give 91.7% II [R1 = R2 = R3 = Me, R4 = (CH2CH2CHMe)3Me; (AO)m is absent; n = 2]. The latter compd. (49.2 g) and 200 mL MeCN were added to a pressure vessel (1 L), followed by adding 8.8 g Me3N, and the pressure vessel was tightly stoppered and heated at 60.degree. for 19 h to give 64.1% I [R1-R4, (AO)m, n = same as above; R5 = R6 = R7 = Me] (III). III was completely sol. in 50% aq. ethanol and had better soly. than dl-.alpha.-tocopherol phosphate disodium salt. III in vitro inhibited the melanin formation in human melanoma cell line HM3KO by 26 and 67% at 12.5 and 25 .mu.g/mL, resp.

L10 ANSWER 2 OF 9 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 2000:335023 CAPLUS

DN 132:333428

TI Defined serum-free medical solution for ophthalmology

IN Skelnik, Debra A.

PA Bausch and Lomb Surgical, Inc., USA

SO Eur. Pat. Appl., 27 pp.

CODEN: EPXXDW

DT Patent

LA English

FAN.CNT 1

|      | PATENT NO.  | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|------|---|------|----------|-----------------|----------|
| PI   | EP 1000541  | A1   | 20000517 | EP 1999-308702  | 19991102 |
|      | R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, DV, FI, RO |      |          |                 |          |
|      | US 6153582  | A    | 20001128 | US 1998-186580  | 19981105 |
|      | AU 9957108  | A1   | 20000511 | AU 1999-57108   | 19991028 |
|      | JP 2000198701   | A2   | 20000718 | JP 1999-313063  | 19991102 |
| PRAI | US 1998-186580  | A    | 19981105 |                 |          |

AB The title soln. contains one or more cell nutrient supplements and a growth factor which maintains and enhances the preservation of eye tissues, including human corneal, retinal, and corneal epithelial tissues at low to physiol. temp. (2-38.degree.). This soln. is composed of a defined aq. nutrient and electrolyte soln., supplemented with glycosaminoglycans, deturgescence agents, energy sources, buffer systems, antioxidants, membrane stabilizers, antibiotics, antimycotics, ATP or energy precursors, nutrient cell supplements, nonessential amino acids, trace minerals, trace elements, and growth factors.

RE.CNT 2

RE

(1) Lindstrom, R; EP 0516901 A 1992 CAPLUS

(2) Lindstrom, R; EP 0517972 A 1992 CAPLUS

L10 ANSWER 3 OF 9 CAPLUS COPYRIGHT 2001 ACS

AN 1999:299499 CAPLUS

DN 130:322697

TI An in vitro system for inducing neural crest cell differentiation to vascular smooth muscle cells and its use in identifying regulators and their genes

PA President and Fellows of Harvard College, USA; Lee, Arthur M. E.; Jain, Mukesh; Watanabe, Masafumi

SO PCT Int. Appl., 92 pp.

CODEN: PIXXD2

DT Patent

LA English

FAN.CNT 1

|    | PATENT NO.  | KIND | DATE     | APPLICATION NO. | DATE     |
|----|---|------|----------|-----------------|----------|
| PI | WO 9921965  | A2   | 19990506 | WO 1998-US22897 | 19981028 |
|    | WO 9921965  | A3   | 19990826 |                 |          |
|    | W: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM |      |          |                 |          |

(19)日本特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-247585

(P2001-247585A)

(43)公開日 平成13年9月11日(2001.9.11)

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号 | F I           | テマコード(参考)   |
|--------------------------|------|---------------|-------------|
| C 0 7 F 9/655            |      | C 0 7 F 9/655 | 4 C 0 8 3   |
| A 6 1 K 7/00             |      | A 6 1 K 7/00  | M 4 C 0 8 6 |
|                          |      |               | N 4 H 0 5 0 |
|                          | 7/42 | 7/42          | 4 J 0 0 2   |
|                          | 7/48 | 7/48          | 4 J 0 0 5   |

審査請求 未請求 請求項の数7 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

|          |                           |         |  |
|----------|---------------------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願2000-58632(P2000-58632) | (71)出願人 | 000004341<br>日本油脂株式会社<br>東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号 |
| (22)出願日  | 平成12年3月3日(2000.3.3)       | (72)発明者 | 中本 憲一郎<br>茨城県つくば市梅園2-24-5                  |
|          |                           | (72)発明者 | 北野 茂<br>茨城県つくば市春日2-17-14                   |
|          |                           | (72)発明者 | 土田 衛<br>千葉県野田市錦華34-15                      |
|          |                           | (72)発明者 | 橋爪 論<br>千葉県我孫子市布佐平和台5-9-3                  |
|          |                           | (74)代理人 | 100081514<br>弁理士 西井 一                      |

最終頁に続く

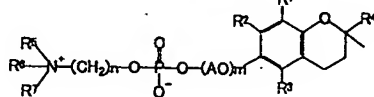
(54)【発明の名称】 トコフェロール誘導体、その中間体、その製造方法及び用途

(57)【要約】

【課題】安定性及び親水性等に優れ、抗酸化作用、メラニン生成抑制作用、紫外線からの皮膚保護作用、抗脂漏作用、界面活性作用又は保湿作用等を期待して各種化粧品

料や薬剤等に配合しうるトコフェロール誘導体、その中間体、これらの製造方法及び各種用途を提供すること。

【解決手段】式(1)で示されるトコフェロール誘導体。  
【化1】



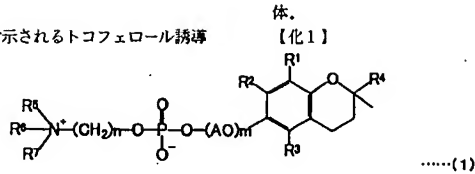
.....(1)

(R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>: -CH<sub>3</sub>, H, R<sup>4</sup>: -C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>, -C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>: C1~4のアルキル基, AO: C2~4のアルキレンオキシ基, mが2以上の場合、各A

Oはランダム若しくはブロック状に付加していてもよい。m=0~100の整数, n=2~4の整数。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)で示されるトコフェロール誘導



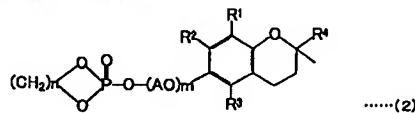
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一若しくは異なる基であって、メチル基又は水素原子を示し、R<sup>4</sup>は-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>又は-C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>を示す。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一若しくは異なる基であって、炭素数1～4のアルキル基を示す。AOは炭素数2～4のアルキレンオキシ基を示し、mが2以上の場合には、各AOは同一でも異なっていてもよく、これらはランダム若しくはブロック状に付加していてもよい。mは0～100の整数、nは2～4の整数を示す。)

す。)

【請求項2】 式(1)における、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>がメチル基であり、R<sup>4</sup>がC<sub>16</sub>H<sub>33</sub>であり、nが2、mが0である請求項1に記載のトコフェロール誘導体。

【請求項3】 式(2)で示される、請求項1に記載のトコフェロール誘導体の中間体。

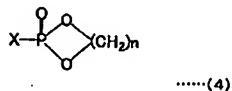
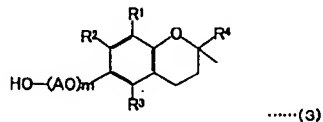
【化2】



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一若しくは異なる基であって、メチル基又は水素原子を示し、R<sup>4</sup>は-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>又は-C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>を示す。AOは炭素数2～4のアルキレンオキシ基を示し、mが2以上の場合には、各AOは同一でも異なっていてもよく、これらはランダム若しくはブロック状に付加していてもよい。mは0～100の整数、nは2～4の整数を示す。)

【請求項4】 式(3)で示される化合物と式(4)で示される化合物とを、有機塩基の存在下で反応させることを特徴とする請求項3に記載の中間体の製造方法。

【化3】

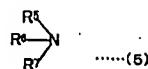


(式(3)中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一若しくは異なる基であって、メチル基又は水素原子を示し、R<sup>4</sup>は-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>又は-C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>を示す。AOは炭素数2～4のアルキレン

オキシ基を示し、mが2以上の場合には、各AOは同一でも異なっていてもよく、これらはランダム若しくはブロック状に付加していてもよい。mは0～100の整数を示す。式(4)中、Xはハロゲン原子を示し、nは2～4の整数である。)

【請求項5】 請求項3に記載の中間体に、式(5)で示される第3級アミンを反応させることを特徴とする請求項1に記載のトコフェロール誘導体の製造方法。

【化4】



(式中、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一若しくは異なる基であって、炭素数1～4のアルキル基を示す。)

【請求項6】 請求項1に記載のトコフェロール誘導体を含むメラニン生成抑制剤。

【請求項7】 請求項1に記載のトコフェロール誘導体を含む化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規なトコフェロール誘導体、その中間体、その製造方法、並びに該トコフェロール誘導体を含むメラニン生成抑制剤及び各種化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】化粧料に配合される一般的なメラニン生

成抑制剤としては、アスコルビン酸エステル類、アルブチン、コウジ酸等が知られている。メラニン、チロシンを出発物質としてチロシナーゼ等の酵素や微量金属、自動酸化等による酸化重合を経由して生成する。このメラニンの生成抑制は、メラニン中間体との拮抗阻害やチロシナーゼのキレート作用等にて酸化重合プロセスを阻害する方法が知られている。ところで、脂溶性ビタミンであるトコフェロールは、自然界に広く存在し、抗酸化作用を中心とした種々の生理活性を示すことから、医薬品、化粧品、食品等の様々な分野で利用されている。また、トコフェロールには、メラニン生成抑制作用があることも知られている(特開昭62-106005号公報)。しかし、トコフェロールは、脂溶性の粘性の高い油状物質であるため、化粧品に配合するにはリン脂質と一緒にリポソームを形成させたり、界面活性剤を多く添加しなければならないなど、その使用には制約がある。更に、トコフェロールは、熱や光に不安定であり、容易に酸化されるという問題もある。このような不安定性に関わる不具合を解消するために、様々なトコフェロール誘導体が開発されている。例えば、酸化に安定な誘導体としては、トコフェロールの酢酸エステルやニコチン酸エステルが知られている。しかし、これらのエステル類は水に不溶であるため、トコフェロール同様その使用に制約がある。そこで、トコフェロールの親水性を増大させるために、トコフェロール配糖体(特開昭60-56994号公報)、トコフェロールリン酸エステル体(WO97/14705号明細書)、トコフェロールグリセリンリン酸ジエステル体(特開平6-87875号公報)等が提案されてい

る。しかし、上記トコフェロール配糖体や上記トコフェロールグリセリンリン酸ジエステル体は、糖やグリセリンの保護、脱保護反応が必要であり、製造方法が煩雑である。一方、上記トコフェロールリン酸エステル体では、製造時にP、P'-ビストコフェロールジリン酸エステルの副生が避けられないため、これらの加水分解反応が必要であり、合成が困難である。

【0003】

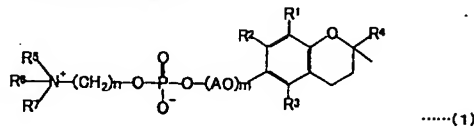
【発明が解決しようとする課題】本発明の第1の目的は、安定性及び親水性等により、抗酸化作用、メラニン生成抑制作用、紫外線からの皮膚保護作用、抗脂漏作用、界面活性作用又は保湿作用等を期待して各種化粧品や薬剤等に配合しうるトコフェロール誘導体を提供することにある。本発明の第2の目的は、前記トコフェロール誘導体の製造に有用な中間体を提供することにある。本発明の第3の目的は、前記トコフェロール誘導体を簡便に得ることができるトコフェロール誘導体の製造方法を提供することにある。本発明の第4の目的は、皮膚刺激性が少なく、メラニン生成を抑制しうるメラニン生成抑制剤を提供することにある。本発明の第5の目的は、美白作用、保湿作用、抗酸化作用又は紫外線防止作用等が期待できる各種化粧品を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、式(1)で示されるトコフェロール誘導体を提供される。

【0005】

【化5】



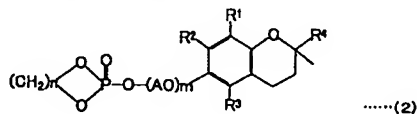
【0006】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一若しくは異なる基であって、メチル基又は水素原子を示し、R<sup>4</sup>は-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>又は-C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>を示す。R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>は同一若しくは異なる基であって、炭素数1~4のアルキル基を示す。AOは炭素数2~4のアルキレンオキシ基を示し、mが2以上の場合には、各AOは同一でも異なってもよく、これらはランダム若しくはブロック状に付

加していてもよい。mは0~100の整数、nは2~4の整数を示す。)

また本発明によれば、式(2)で示される、前記トコフェロール誘導体の中間体を提供される。

【0007】

【化6】



【0008】(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、AO、m及びnは式(1)のものと同じ内容を示す。)

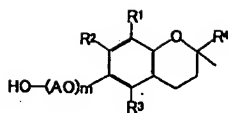
更に本発明によれば、式(3)で示される化合物と式(4)

で示される化合物とを、有機塩基の存在下で反応させることを特徴とする前記中間体の製造方法が提供される。

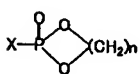
【0009】

:(4) 001-247585 (P2001-ch? 牽

【化7】



.....(3)

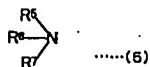


.....(4)

【0010】式(3)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、AO及びmは式(1)のものと同じ内容を示す。また、式(4)中、Xはハロゲン原子を示し、nは2～4の整数である。)更にまた本発明によれば、前記中間体に、式(5)で示される第3級アミンを反応させることを特徴とする前記トコフェロール誘導体の製造方法が提供される。

【0011】

【化8】



.....(5)

【0012】式(1)中、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は式(1)のものと同じ内容を示す。)

また本発明によれば、前記トコフェロール誘導体を含むメラニン生成抑制剤又は化粧料が提供される。

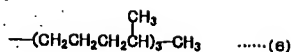
【0013】

【発明の実施の形態】本発明のトコフェロール誘導体は、上記式(1)で示される。このトコフェロール誘導体は、トコフェロール構造にホスホリルコリン基若しくは、その類似基を結合させた構造を有するので、その構造及び使用量等に応じて、各種化粧料等に有用な活性が期待できる。例えば、抗酸化作用、メラニン生成抑制作用、紫外線からの皮膚保護作用、抗脂漏作用、界面活性作用又は保湿作用等が期待できる。また、このトコフェロール誘導体は、上記ホスホリルコリン基若しくはその類似基を有するので、水溶性を示し、安定であり、しかも皮膚に対する刺激がないため、容易に各種化粧料等に配合することができる。

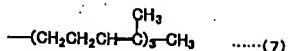
【0014】式(1)において、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は同一又は異なる基であってメチル基又は水素原子を示し、好ましくはメチル基を示す。 $R^4$ は $-C_{16}H_{33}$ 又は $-C_{16}H_{27}$ を示す。該 $R^4$ の構造は、下記式(6)又は(7)で表される。入手性の点から $R^4$ は $-C_{16}H_{33}$ が好ましい。

【0015】

【化9】



.....(6)



.....(7)

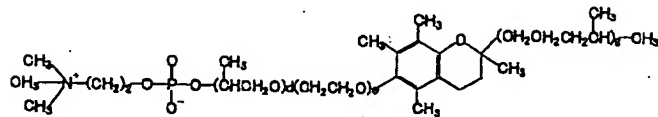
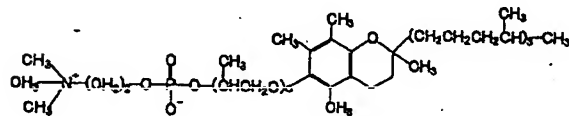
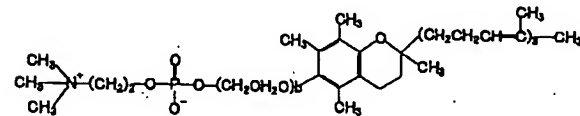
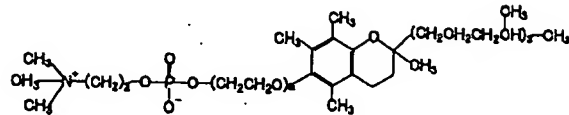
【0016】式(1)において、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ は同一若しくは異なる基であって、炭素数1～4のアルキル基を示す。このようなアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基が挙げられ、iso-プロピル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の分岐アルキル基でもよい。好ましくはメチル基である。

【0017】式(1)において、AOは炭素数2～4のアルキレンオキシ基を示し、mが2以上の場合には、各AOは同一でも異なってもよく、これらはランダム若しくはブロック状に付加していてもよい。好ましいAOとしては、エチレンオキシ基、プロピレンオキシ基、トリメチレンオキシ基、1-エチルエチレンオキシ基、1,2-ジメチルエチレンオキシ基、テトラメチレンオキシ基等が挙げられる。親水性を付与する点からはエチレンオキシ基がより好ましい。mは、AOの繰り返し単位数であって、0～100の整数を示す。mは、小さい方が後述する合成がより短時間で済む等の理由から0又は1～10の整数が好ましい。nは2～4の整数であり、好ましくは原料の入手性等の理由から2又は3である。

【0018】本発明のトコフェロール誘導体としては、上述の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、AO、m及びnを適宜選択して組合せた化合物を列挙できるが、例えば、下記構造式で示される化合物等が挙げられる。これらの構造式中のa、b、c、d、e、f、g及びhは、それぞれ独立に0～100の整数であり、 $d+e \leq 10$

(5) 001-247585 (P2001-H85)

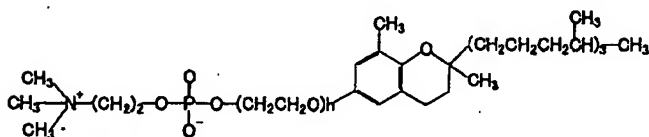
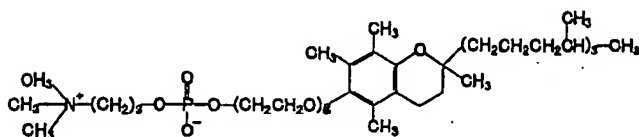
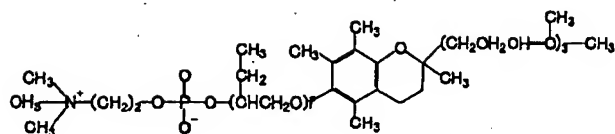
0である。特に好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び  
 $R^7$ がメチル基であり、 $R^6$ が $C_{16}H_{33}$ であり、 $n$ が2、 $m$  【0019】  
 が0であるトコフェロール誘導体等が挙げられる。 【化10】



【0020】

【化11】

(6) 001-247585 (P2001-0 第

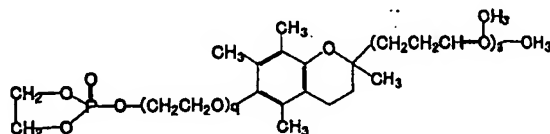
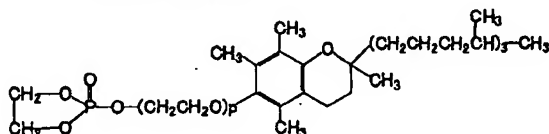


【0021】本発明の中間体は、上記式(2)で示される。式(2)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $AO$ 、 $m$ 及び $n$ は、上記式(1)のものと同じ内容である。本発明の中間体としては、上述の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $AO$ 、 $m$ 及び $n$ を適宜選択して組合せた化合物を列挙できるが、例えば、下記構造式で示される化合物等が挙げられる。これらの構造式中の $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $s$ 、 $t$ 、 $u$ 、 $w$ 及び $z$ は、それぞれ独

立に0~100の整数であり、 $s+t \leq 100$ である。特に好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ がメチル基であり、 $R^4$ が $C_{16}H_{33}$ であり、 $n$ が2、 $m$ が0である中間体等が挙げられる。

【0022】

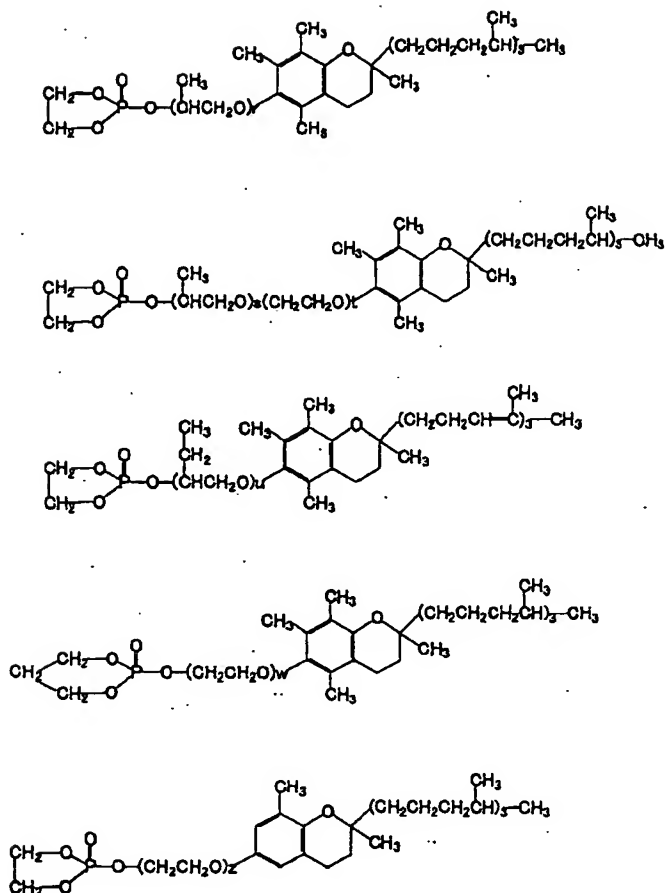
【化12】



【0023】

【化13】





【0024】本発明のトコフェロール誘導体又は中間体を製造するには、公知の合成方法等を適宜組合せることにより得られる。例えば、本発明の中間体は、前記式(3)で示される化合物と、前記式(4)で示される化合物とを有機塩基の存在下で反応させる本発明の中間体の製造方法等により得ることができる。また、本発明のトコフェロール誘導体を製造するには、本発明の中間体に、前記式(5)で示される第3級アミンを反応させ、開環させる本発明のトコフェロール誘導体の製造方法等により得ることができる。

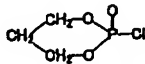
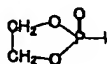
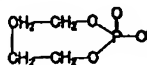
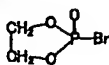
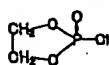
【0025】式(3)で示される化合物としては、式(3)に該当する化合物であれば良く、例えば、トコフェロー

ル化合物を用いることができる。好ましくは、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、 $\alpha$ -トコトリエノール、 $\beta$ -トコトリエノール、 $\gamma$ -トコトリエノール、 $\delta$ -トコトリエノール、さらに、これらのトコフェロール類にエチレンオキシ基、プロピレンオキシ基、トリメチレンオキシ基、1-エチルエチレンオキシ基、1,2-ジメチルエチレンオキシ基、テトラメチレンオキシ基等を付加させた付加トコフェロール化合物等が挙げられる。特に好ましくは、 $\alpha$ -トコフェロール又は $\alpha$ -トコフェロールにオキシエチレン鎖が付加した付加トコフェロール化合物が挙げられる。前記トコフェロールには、光学活性が存在す

るが、式(3)で示される化合物としては、d体、l体、d l体の何れも使用可能である。

【0026】前記付加トコフェロール化合物の調製は、前記各種トコフェロールに、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、オキセタン、1-ブテンオキシド、2-ブテンオキシド、テトラヒドロフラン等を付加重合させる方法等により得ることができる。

【0027】式(4)で示される化合物のXは、臭素原子、



【0029】式(3)で示される化合物と式(4)で示される化合物とを反応させる際の式(4)で示される化合物の仕込み割合は、式(3)で示される化合物1モルに対して、通常0.8～5モルであり、好ましくは0.9～1.2モルである。

【0030】本発明の中間体の製造方法において、前記式(3)で示される化合物と前記式(4)で示される化合物とを反応させる際に用いる有機塩基は、脱ハロゲン化水素剤として作用するものであれば良い。また、この有機塩基を反応溶媒として用いてもよい。このような有機塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、2,6-ルチジン、ジイソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン等が挙げられる。有機塩基の仕込み割合は、式(4)で示される化合物と等モル以上が望ましい。

【0031】本発明の中間体の製造方法において、前記反応は、溶媒の存在下若しくは不存在下で行なうことができる。使用できる溶媒は、非プロトン性溶媒であれば特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン、アセトニトリル、N、N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。溶媒を用いる場合の使用量は、特に限定されないが、通常、反応液中の式(3)で示される化合物濃度が、0.001～3g/mlになるようにその量を調整することが好ましい。

【0032】本発明の中間体の製造方法における前記反応は、例えば、式(4)で示される化合物と溶媒とを冷却しながらかき混ぜ、その中に、式(3)で示される化合物、有機塩基及び溶媒の混合溶液を滴下して反応させる方法、あるいは式(3)で示される化合物と有機塩基と溶媒とを冷却しながらかき混ぜ、その中に、式(4)で示される化合物を滴下する方法等により行なうことができる。この際の実験温度は、通常、-50～70℃、好ましくは-20～30℃である。この反応が進むにつれて、副生成物である有機塩基のハロゲン化水素塩が沈澱してく

るが、この沈澱は濾過や抽出操作により容易に除去することができる。このハロゲン化水素塩を除去した後、反応溶媒を留去し、生成物を精製等することにより本発明の中間体が得られる。また、得られる本発明の中間体を後述する本発明のトコフェロール誘導体の製造方法に用いる場合には、必ずしも精製された中間体を使用する必要はなく、単離、精製していない本発明の中間体をそのまま本発明のトコフェロール誘導体の製造方法に用いることもできる。

【0028】

【化14】

【0033】本発明のトコフェロール誘導体の製造方法に用いる前記式(5)で示される第3級アミンとしては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン等が挙げられ、好ましくはトリメチルアミンが用いられる。本発明の中間体に、前記式(5)で示される第3級アミンを反応させる際の該第3級アミンの仕込み割合は、本発明の中間体1モルに対して、通常0.8～100モル、好ましくは1～2モルとなるように仕込むことができる。また、前記本発明の中間体の製造方法に続いて、中間体の精製を行なわず前記式(5)で示される第3級アミンを反応させる場合には、前記式(3)で示される化合物1モルに対して該第3級アミンを通常0.8～100モル、好ましくは1～2モルになるよう仕込むのが望ましい。

【0034】本発明のトコフェロール誘導体の製造方法において、上記式(5)で示される第3級アミンによる開環反応は、非プロトン性溶媒の存在下に行なうことができる。このような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、N、N-ジメチルアセトアミド等が挙げられる。該溶媒の使用量は特に限定されないが、例えば、前記本発明の中間体の製造方法に続いて、得られる中間体の精製を行なわずに、式(5)で示される第3級アミンを反応させる場合には、本発明の中間体の製造方法において最初に仕込んだ式(3)で示される化合物に対する濃度として換算し、式(3)で示さ

れる化合物濃度が0.001~2g/mlとなるような溶媒の使用量が好ましい。

【0035】本発明のトコフェロール誘導体の製造方法において、前記反応条件は、通常0~200℃、好ましくは40~90℃の温度で、数時間、あるいは数十時間、攪拌反応させる方法で行なうことができる。この際、式(1)におけるR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>の全てがメチル基である化合物を得る場合、反応時間を最も短縮できる。反応終了後、得られた生成物を必要により再結晶、再沈、カラムクロマトグラフィー、活性炭処理、活性白土処理の操作で精製することもできる。このようにして、式(1)で示されるトコフェロール誘導体を得ることができる。

【0036】本発明のメラニン生成抑制剤は、前記式(1)で示される本発明のトコフェロール誘導体を含む。メラニン生成抑制剤中における本発明のトコフェロール誘導体の含有割合は、特に限定されないが、メラニン生成抑制作用を得るために、0.001質量%以上が好ましい。本発明のメラニン生成抑制剤には、本発明のトコフェロール誘導体以外の、他のメラニン生成抑制作用を有する化合物や、剤とするために通常配合される公知の各種添加剤等を含んでも良い。本発明のメラニン生成抑制剤の形態は、粉体状、粒状、液体状等のいかなる形態でも良く、公知の方法により製剤化することができる。

【0037】本発明の化粧料は、前記式(1)で示される本発明のトコフェロール誘導体を含んでおり、このトコフェロール誘導体は、前述のとおり、各種活性が期待でき、皮膚刺激性もないのでその目的に応じて各種化粧料に配合することができる。その配合割合も目的に応じて適宜決定することができる。例えば、美白効果を発揮させるため、本発明のトコフェロール誘導体をメラニン生成抑制作用を期待して化粧料に配合する場合は、化粧料全量に対して0.001~3.0質量%で配合することが望ましい。配合する化粧料の種類によって、本発明のトコフェロール誘導体が溶解し難い場合には、界面活性剤やアルコール等により可溶化させて配合することもできる。好ましい化粧料の種類としては、例えば、化粧水、ミルクローション、ファンデーション、口紅、保湿クリーム、コールドクリーム、ハンドクリーム等のスキンケア用品が挙げられる。本発明の化粧料には、その種類及び目的に応じて公知の各種化粧料成分等を適宜選択して配合することができる。

【0038】

【発明の効果】本発明のトコフェロール誘導体は、トコフェロール構造と、ホスホリルコリン基若しくはその類似基構造を有するので、安定性及び親水性等に優れ、抗酸化作用、メラニン生成抑制作用、紫外線からの皮膚保護作用、抗脂漏作用、界面活性作用又は保湿作用等の各種活性が期待でき、メラニン生成抑制剤の有効成分又は各種化粧料の配合成分等として有用である。また、本発

明の中間体は、前記本発明のトコフェロール誘導体の製造に有用である。本発明の中間体及びトコフェロール誘導体の製造方法では、これらを簡便に製造することができる。本発明のメラニン生成抑制剤は、本発明のトコフェロール誘導体を含むので、メラニン生成を抑制すると共に、皮膚刺激性等の安全面でも期待できる。本発明の化粧料は、本発明のトコフェロール誘導体を含むので、前記各種活性を期待することができる。

【0039】

【実施例】以下に実施例に基づいて本発明をさらに詳細に説明すが、本発明はこれらに限定されない。なお、例中の化合物の分析、同定には<sup>1</sup>H-NMR、<sup>31</sup>P-NMR、<sup>13</sup>C-NMR及び質量分析を用いた。NMRの機種はJEOL JNM-EX270 (日本電子(株)製)を用いた。質量分析にはJEOL JMS-700 (日本電子(株)製)を用い、イオン化方法はFAB(Pos)で、m-ニトロベンジルアルコールをマトリクスとして用いて行なった。

【0040】実施例1-1

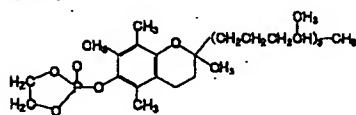
以下の反応を、褐色ガラス器具等を用いた遮光条件で行った。温度計、滴下漏斗及び攪拌機を備えた300mlの丸底フラスコに2-クロロオキシ-1,3,2-ジオキサホスホラン6.63g(0.047mol)及び溶媒としてTHF150mlを加え、4℃に冷却して冷却溶液を調製した。次いで、滴下漏斗にdl-α-トコフェロール20.05g(0.047mol)、ジソプロピルアミン4.71g(0.047mol)及びTHF50mlを加え、この混合溶液を、反応温度が10℃を越えないように攪拌しながら、2時間かけて前記冷却溶液に徐々に滴下した。滴下終了後、反応液の温度を徐々に20℃に上げ、更に24時間攪拌し続けた。続いて、副生成物として析出したジソプロピルアミン塩を濾別した後、ろ液を濃縮してオイル状の物質49.2gを得た。収率は91.7%であった。得られたオイル状物質をNMRで分析した結果を以下に示す。<sup>1</sup>H-NMR(δ(ppm), CDCl<sub>3</sub>, 内部標準: TMS): 出発原料のdl-α-トコフェロールの<sup>1</sup>H-NMRと比較して、次に示すホスホラン環に由来するピークの増加が検出された。

4.25-4.48(4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-)

<sup>31</sup>P-NMR(δ(ppm), CDCl<sub>3</sub>, 外部標準: H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>): P由来のピークが14.33(m)に検出された。以上の結果および使用原料等から得られた化合物は下記構造式の化合物であると認められる。

【0041】

【化15】



## 【0042】実施例1-2

以下の反応を、褐色ガラス容器等を用いた遮光条件で行った。実施例1-1で得られた化合物49、2gとアセトニトリル200mlとを1リットルの密性付耐圧容器に入れた。次いで、トリエチルアミン8、8g(0.15mol)を加えて密性し、60℃で19時間攪拌した。反応液を冷却し、析出した結晶をろ別し、減圧乾燥して白色結晶43、1gを得た。得られた結晶を2-プロパノール/アセトニトリル混合溶媒160mlから再結晶し、白色再結晶38、2gを得た。収率は64.1%であった。得られた白色再結晶のNMR分析及び質量分析の結果を以下に示す。また、 $^1\text{H}$ -NMRチャートを図1に、 $^{31}\text{P}$ -NMRチャートを図2に、 $^{13}\text{C}$ -NMRチャートを図3にそれぞれ示す。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$ (ppm),  $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS): 出発原料のdl- $\alpha$ -トコフェロールの $^1\text{H}$ -NMRと比較して、次に示すホスホリルコリン基に由来するピークの増加が検出された。

3.16(9H, s,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.57(m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.30(m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ )

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\delta$ (ppm),  $\text{CDCl}_3$ , 外部標準 $\text{H}_3\text{PO}_4$ ): -3.36(m)

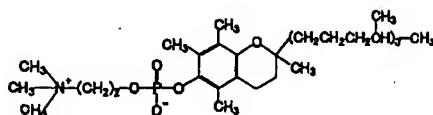
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\delta$ (ppm),  $\text{CDCl}_3$ , 内部標準TMS): 出発原料のdl- $\alpha$ -トコフェロールの $^{13}\text{C}$ -NMRと比較して、次に示すホスホリルコリン基に由来するピークの増加が検出された。

53.88(s), 59.58(s), 66.14(s) ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$ )

質量分析:  $M_w = 595.84$ , メインピークとして,  $M^+ = 597$ が観測された。これらの結果から、得られた白色再結晶は以下の構造式で示されるトコフェロール誘導体であることを確認した。

【0043】

【化16】



【0044】次いで、得られたトコフェロール誘導体(サンプルAとする)を用いて、50%エタノール水溶液中での溶解性試験を以下の方法で行なった。

<溶解性の測定方法>サンプルAを0.1g秤量し、これに50%エタノール水溶液(エタノール/水=50/50v/v)10mlを添加して1質量%溶液を調整し、溶解性を目視で判定した。判定基準は、完全に溶解したものを○、一部溶解したものを△、ほとんど溶解しないものを×とした。また、対照として、サンプルB: dl- $\alpha$ -トコフェロール(キシダ化学(株)社製)、サンプルC: dl-

- $\alpha$ -トコフェロール酢酸エステル(キシダ化学(株)社製)、サンプルD: dl- $\alpha$ -トコフェロールニコチン酸エステル(和光純薬工業(株)社製)及びサンプルE: dl- $\alpha$ -トコフェロールリン酸二ナトリウム(SIGMA社製)についても同様な溶解性試験を行なった。これらの結果を表1に示す。表1の結果から、本発明のトコフェロール誘導体であるサンプルAは、公知の代表的なトコフェロール化合物に比して溶解性に優れることが判った。

【0045】

【表1】

|         | サンプル<br>A | サンプル<br>B | サンプル<br>C | サンプル<br>D | サンプル<br>E |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 溶解性試験結果 | ○         | ×         | ×         | ×         | △         |

## 【0046】実施例2

実施例1-2で得られたトコフェロール誘導体を用いて以下に示すメラニン生成抑制試験を行った。

<メラニン生成抑制試験方法>実施例1-2で得られたトコフェロール誘導体を、0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (添加せず)、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及び25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に添加した試験液を各々調整し、ヒトメラノサイト由来のHM3K O細胞を培養した培地(ダルベッコ改良イーグル培地+10%FBS)に添加し、HM3K O細胞を37℃で3日間培養した。その後、細胞を回収し、その増殖率を血球計算盤にて測定した。その結果、本試験条件下においてトコフェロール誘導体は何れの濃度においても毒性は見ら

れなかった。続いて、回収した細胞の一定数( $3 \times 10^6$  cell)をガラス試験管に取り、2Nの水酸化ナトリウム1mlを加えて、ビベッティングにより細胞を溶解した。この細胞溶解後の色調は、細胞内に存在するメラニン色素の量を反映して景色が濃くなるため、溶解液の410nm付近の吸光度を測定することにより、細胞内メラニン量を簡易的に定量することができる。比較対照として、トコフェロール誘導体を何も添加しなかった細胞を置き、この細胞溶解液の410nm吸光度をHM3K O細胞が本来持っているメラニン産生能(100%)とし、トコフェロール誘導体添加時の相対メラニン産生量(%)によりその効果を比較した。結果を表2に示す。

## 【0047】比較例1

実施例2と同様の方法で、実施例1-2で得られたトコフェロール誘導体に代えて、dl- $\alpha$ -トコフェロールの

メラニン生成抑制試験を行った。結果を表2に示す。

## 【0048】

【表2】

|                   | 実施例2       |      |    | 比較例1                  |      |    |
|-------------------|------------|------|----|-----------------------|------|----|
|                   | トコフェロール誘導体 |      |    | dl- $\alpha$ -トコフェロール |      |    |
| 濃度 (μg/ml)        | 0          | 12.5 | 25 | 0                     | 12.5 | 25 |
| 相対メラニン<br>産生量 (%) | 100        | 74   | 43 | 100                   | 97   | 95 |

【0049】表2の結果より、実施例1-2で調製したトコフェロール誘導体の濃度に比例して、メラニン生成が抑制されることが判った。従って、本発明のトコフェロール誘導体は、メラニン生成抑制剤として、更にはこのような作用を期待した各種スキンケア化粧料に有用であることが判った。また、本発明のトコフェロール誘導体のメラニン生成抑制能は、トコフェロールに比して格段に優れていることも判った。

## 【0050】実施例3

実施例1-2で得られたトコフェロール誘導体を用いて、表3に示す処方にて、常法にしたがって化粧水を調製した。次いで、得られた化粧水について、女性(20～35歳)パネル20人により保湿効果の評価を行なった。評価は、パネルに、洗顔後、化粧水を使用してもら

い、2時間後の肌の潤いについて以下の評価基準に基づいて行なった。結果をパネル20人の平均値として表3に示す。

<評価基準>

2点：肌が十分に潤っていると感じた場合。1点：やや肌の潤いが足りないと感じた場合。0点：肌の潤いが足りないと感じた場合。

## 【0051】比較例2及び3

表3に示す処方にて、常法にしたがって化粧水を調製した。次いで、得られた各化粧水について実施例3と同様にパネル試験を行なった。結果を表3に示す。

## 【0052】

【表3】

|                            | 実施例3 | 比較例2 | 比較例3 |
|----------------------------|------|------|------|
| 実施例1-2のトコフェロール誘導体          | 1    | —    | —    |
| dl- $\alpha$ -トコフェロール      | —    | 1    | —    |
| dl- $\alpha$ -トコフェロールアセテート | —    | —    | 1    |
| エタノール                      | 20   | 20   | 20   |
| 1,8-ブチレンジリコール              | 10   | 10   | 10   |
| クエン酸3ナトリウム・2水和物            | 0.3  | 0.3  | 0.3  |
| メチルパラベン                    | 0.2  | 0.2  | 0.2  |
| 精製水                        | 残部   | 残部   | 残部   |
| 合計量(重量%)                   | 100  | 100  | 100  |
| 化粧水の保湿評価試験(平均点)            | 1.8  | 1.2  | 1.1  |

## 【0053】実施例4

実施例1-2で得られたトコフェロール誘導体を用いて、表4に示す処方にて、常法にしたがって乳液を調製した。次いで、得られた乳液について、実施例3と同様にパネル試験を行なった。結果を表4に示す。 比較例4及び5

表4に示す処方にて、常法にしたがって乳液を調製した。次いで、得られた乳液について実施例3と同様にパネル試験を行なった。結果を表4に示す。

## 【0054】

【表4】

|                            | 実施例4 | 比較例4 | 比較例5 |
|----------------------------|------|------|------|
| 実施例1-2のトコフェロール誘導体          | 1    | —    | —    |
| dl- $\alpha$ -トコフェロール      | —    | 1    | —    |
| dl- $\alpha$ -トコフェロールアセテート | —    | —    | 1    |
| 精製ひまわり油                    | 10   | 10   | 10   |
| 1,8-ブチレンジリコール              | 10   | 10   | 10   |
| ベヘニルアルコール                  | 0.8  | 0.8  | 0.8  |
| POEソルビタン脂肪酸エステル            | 1.5  | 1.5  | 1.5  |
| スクワラン                      | 3    | 3    | 3    |
| メチルパラベン                    | 0.1  | 0.1  | 0.1  |
| 精製水                        | 残部   | 残部   | 残部   |
| 合計量(重量%)                   | 100  | 100  | 100  |
| 乳液の保湿評価試験(平均点)             | 1.6  | 1.1  | 1.2  |

【0055】表3及び4の結果より、実施例1-2で製造したトコフェロール誘導体を用いた化粧水及び乳液

は、dl- $\alpha$ -トコフェロール又はdl- $\alpha$ -トコフェロールアセートを配合した比較例2～5の化粧水及び乳液に比して保湿効果に優れることが判った。

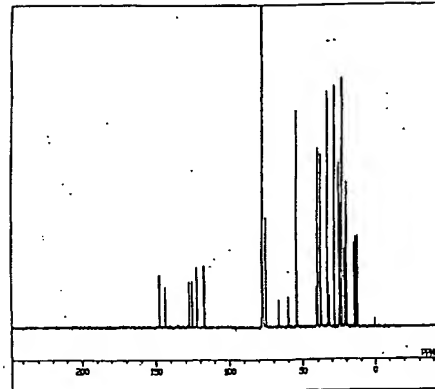
【図1】実施例1-2で得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMR

【図2】実施例1-2で得られた化合物の $^{31}\text{P}$ -NMRチャートである。

【図3】実施例1-2で得られた化合物の $^{13}\text{C}$ -NMRチャートである。

(注3) 01-247585 (P2001-2) 紙率

【図3】



フロントページの続き

| (51) Int. Cl. | 識別記号    | F I     | テーム (参考) |
|---------------|---------|---------|----------|
| A 6 1 K       | 31/6615 | A 6 1 K | 31/6615  |
|               | 31/765  |         | 31/765   |
| A 6 1 P       | 17/16   | A 6 1 P | 17/16    |
|               | 43/00   |         | 43/00    |
| C 0 7 F       | 9/6574  | C 0 7 F | 9/6574   |
| C 0 8 G       | 65/327  | C 0 8 G | 65/327   |
| C 0 8 L       | 71/02   | C 0 8 L | 71/02    |

F ターム (参考) 4C083 AA122 AC022 AC072 AC102  
 AC122 AC302 AC442 AC482  
 AC841 AC842 CC04 CC05  
 CC19 DD23 DD27 DD31 EE12  
 EE16 EE17  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BA09  
 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89  
 ZB21  
 4H050 AA01 AA02 AA03 AB12 AB84  
 AC70 WA15 WA23  
 4J002 CH051 GB00  
 4J005 AA02 BD05 BD07